

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

**EFFECTOS COMPARATIVOS DE LA L 3,3'5 TRIYODOTIRONINA  
SOBRE LA ACTIVIDAD DE LA GLUCOSA-6-FOSFATASA EN EL HIGADO  
Y EN EL TEJIDO ADIPOSEO EPIDIDIMAL DE LA RATA**

**MODIFICACIONES DEL PESO CORPORAL Y DEL PESO DE LA GRASA EPIDIDIMAL  
ORIGINADAS POR LA HORMONA**

ROBERTO LLAMAS \*

*En el tejido adiposo epididimal de la rata no pudo de mostrarse la existencia de actividad glucosa-6-fosfatásica, por lo cual es incapaz de hidrolizar a la glucosa-6-fosfato que se forma por efecto de la glucoquinasa y de la hexoquinasa, enzima cuya presencia ha sido demostrada en ese tejido. No se integra por lo tanto, en el tejido adiposo, el sistema enzimático formado por la glucoquinasa y la hexoquinasa por una parte, y por la glucosa-6-fosfatasa por la otra, como se encuentra en el hígado y en otros tejidos relacionados con las transformaciones metabólicas de la glucosa.*

*La aplicación de cantidades elevadas de triyodotironina, a razón de 300 microgramos diarios por vía intraperitoneal durante quince días consecutivos a ratas blancas machos de 210 a 250 gramos de peso, dosis que elevan notablemente la actividad de la glucosa-6-fosfatasa hepática en los mismos animales, no hizo aparecer esta actividad enzimática en el tejido adiposo epididimal. Por lo tanto, la hormona tiroidea, que en el hígado obra aumentando la actividad de la enzima por síntesis de novo de la misma, es inefectiva en el tejido adiposo.*

*La hormona provoca marcado descenso del peso corporal en los animales que la reciben y reducción más notable del peso del tejido adiposo del epidídimo; el primero de ellos llega a 29 por ciento y el segundo a 63 por ciento. Es evidente, por lo tanto, el efecto movilizador de las hormonas tiroideas sobre los depósitos grasos del organismo como respuesta a los estados hipermetabólicos que ellas originan.*

La glucosa-6-fosfatasa o D. glucosa fosfato hidrolasa (EC 3.1.3.9.) es una enzima de procedencia microsomal existente en hígado, riñón, bazo, cerebro, intestino, pulmón y músculo estriado. Su principal función es la de catalizar la reacción de glucosa-6-fosfato a glucosa y ortofosfato inorgánico. Es, por consecuencia, una enzima que permite la liberación de glucosa, efecto particularmente importante en el tejido hepático. En órganos o tejidos que no liberan glucosa a la

sangre, su actividad es reducida o inexistente. Sus funciones son fisiológicamente opuestas a las de la glucoquinasa y a las de la hexoquinasa, enzimas que catalizan, por lo contrario, la formación del éster fosfórico a partir de glucosa y de trifosfato de adenosina.

En la diabetes mellitus humana o en la producida experimentalmente mediante la administración de aloxana a la rata, se eleva su actividad en el hígado, al tiempo que disminuye la de la glucoquinasa;<sup>1-4</sup> la administración de insulina hace desaparecer estos efectos. Su actividad aumenta igualmente durante el ayuno.<sup>5</sup>

\* Académico titular. Instituto de Biología. Universidad Nacional Autónoma de México.

Las hormonas que intervienen como reguladoras o modificadoras de la glucogénesis y de la gluconeogénesis ejercen efectos notables sobre su actividad:<sup>6</sup> la insulina la deprime, mientras que el cortisol<sup>7,8</sup> y las hormonas tiroideas la elevan:<sup>9-12</sup> la somatotropina la aumenta moderadamente en el ratón normal,<sup>12</sup> y tanto los aumentos de actividad observados en la diabetes mellitus, administración de cortisol y de hormonas tiroideas, débense a síntesis *de novo* de la enzima.<sup>4-12</sup> En la rata tiroidectomizada, por lo contrario, así como en ratas con hipotiroidismo producido por la administración de yodo radiactivo, su actividad se abate y se eleva la de la glucoquinasa.<sup>11,13</sup>

Las acciones hormonales sobre el tejido adiposo son igualmente de primordial importancia y se ejercen fundamentalmente sobre los procesos de lipólisis y de lipogénesis. Hormonas de efectos lipolíticos son las catecolaminas, tiroideas, glucagón, cortisol y somatotropina; por lo contrario, la insulina es la hormona antilipolítica o lipogénica de mayor actividad, conjuntamente con las prostaglandinas, sustancias que como es bien sabido no se consideran propiamente como hormonas. La actividad de las enzimas relacionadas con la lipogénesis aumenta sensiblemente, tanto en el hígado como en el tejido adiposo, cuando la rata es alimentada con glucosa, sacarosa o azúcar invertido.<sup>14</sup> Estas enzimas son la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, la enzima málica y la quinasa del piruvato; existen, por lo tanto, respuestas semejantes a los mismos estímulos en el tejido hepático y en el adiposo. En este último tienen lugar además reacciones relacionadas con el aprovechamiento metabólico de la glucosa, en forma semejante a lo que acontece en el hígado; en el tejido

adiposo epididimal de la rata, en efecto, existen actividades hexoquinásica y glucoquinásica<sup>15</sup> cuyo comportamiento es semejante al de estas mismas enzimas de procedencia hepática. Las epididimales disminuyen su actividad durante el ayuno<sup>16</sup> y ésta aumenta por efecto de la insulina.<sup>17</sup>

La interdependencia o relaciones entre el metabolismo de los lípidos, particularmente entre la lipogénesis y el aprovechamiento metabólico de la glucosa, es muy estrecha, y la importancia del tejido adiposo como captador de glucosa utilizable para la síntesis *in situ* de ácidos grasos, explica el interés de investigar su actividad glucofosfatásica en condiciones normales y bajo la influencia de las hormonas tiroideas, que como repetidamente se ha demostrado, activan el metabolismo graso en respuesta a estados hipermetabólicos y seguramente como consecuencia de anomalías primarias sobre los procesos de glucogénesis y de gluconeogénesis.

### Material y métodos

Se utilizaron ratas blancas machos, con peso de 210 a 250 gramos, procedentes de la granja de la Facultad de Medicina (UNAM). Fueron alimentadas con Purina y agua natural *ad libitum*. Se les aplicó por vía intraperitoneal triyodotironina (3,3',5' triyodotironina sódica, Sigma Chem. Co.). La hormona se disolvió en propilenglicol al 2 por ciento en solución de cloruro de sodio al 0.9 por ciento, alcalinizada ligeramente con NaOH para facilitar su disolución. La dosis empleada fue la de 300 microgramos en 0.2 ml. del disolvente y las aplicaciones se prolongaron durante quince días consecutivos. Los animales testigos recibieron por la misma vía 0.2 ml. del disolvente desprovisto de la hormona. Tanto los animales tratados como los testigos fueron pesados nuevamente al término de las aplicaciones de la hormona.

Se les anestesió con éter y en estas condiciones fueron muertos por fractura cervical. Se prepararon homogeneizados tanto de hígado como de tejido adiposo epididimal, utilizando como medio amortiguador Tris-KCl (0.01 M Tris (hidroximetilaminometano), 0.15 M KCl, 0.005 M EDTA (ácido etilendiamino tetraacético) y 0.01 M 2-mercaptoetanol, a pH de 7.4.<sup>14</sup> La relación fue de un gramo de tejido por 10 ml. del amortiguador. Se homogeneizaron en dispositivos de vidrio tipo Elvehjem como émbolo metálico. Los homogeneizados de tejido adiposo se centrifugaron durante treinta minutos a 20 000 x g. en centrifuga refrigerada a 0°C. En esta forma se separa casi la totalidad de la grasa y el líquido residual de aspecto transparente que se obtiene es el que se utilizó como material enzimático. El peso de la grasa epididimal

Cuadro 1 Actividad de la glucosa-6-fosfatasa en homogeneizados de hígado total en ratas normales y en las tratadas con triyodotironina. Aplicación de 300 microgramos diarios por vía peritoneal durante quince días consecutivos. Micromolas de fósforo inorgánico por miligramo de proteínas

Animales normales	Tratados con T <sub>3</sub>
2.00	3.70
1.90	4.00
1.95	4.05
1.95	3.80
2.05	3.55
2.10	4.10
2.20	3.90
2.00	3.75
Promedio: 2.02	Promedio: 3.86
Desv. est. ± 0.101	Desv. est. ± 0.190
Error est. ± 0.036	Error est. ± 0.070

total (derecha e izquierda) se anotó en todos los casos.

La actividad de la glucosa-6-fosfatasa se determinó mediante el procedimiento de Swanson,<sup>15</sup> utilizando sal de bario cristalina de la glucosa-6-fosfato (Sigma Chem. Co.). El fósforo inorgánico se midió por el procedimiento de Fiske y SubbaRow,<sup>19</sup> y las proteínas por el método del biuret.<sup>20</sup>

## Resultados

En el cuadro 1 se advierte que la actividad de glucosa-6-fosfatasa en los homogeneizados totales de tejido hepático alcanza la cifra de 2.02 micromolas de fósforo inorgánico por miligramo de proteínas. En los microsomas del mismo tejido la actividad es naturalmente mayor, o sea de 3.40 micromolas de fósforo por miligramo de proteínas microsomales.<sup>12</sup>

El efecto de la triyodotironina sobre la glucosa-6-fosfatasa vuelve a ser puesto de manifiesto, y se produce, en las condiciones seguidas en estos experimentos, aumento de actividad de 91 por ciento.

En el tejido adiposo epididimal de los animales normales y de aquellos que fueron tratados con triyodotironina, no se logró demostrar actividad de glucosa-6-fosfatasa.

El aumento de peso de los animales, como se anota en el cuadro 2, fue muy cercano a 20 por ciento.

Se produjo descenso del peso corporal equivalente a 9 por ciento; sin embargo, si se considera que los animales normales tuvieron durante el mismo lapso de quince días un aumento de peso de 20 por ciento, la baja de peso real en las ratas sometidas la administración de triyodotironina fue de 29 por ciento.

Cuadro 2 Modificaciones del peso corporal (g.) en ratas normales con alimentación *ad libitum* a base de Purina y de agua natural durante quince días

Peso inicial	Peso quince días después
220	270
230	280
215	265
225	260
240	280
210	250
235	280
235	285
Promedio: 226 g.	Promedio: 271 g.
Desv. est. $\pm$ 14.80	Desv. est. $\pm$ 13.27
Error est. $\pm$ 5.30	Error est. $\pm$ 4.69

Cuadro 3 Modificaciones del peso corporal (g.) en ratas con alimentación *ad libitum* a base de Purina y agua natural que recibieron, por vía peritoneal, 300 microgramos de triyodotironina durante quince días consecutivos

Peso inicial	Peso quince días después
211	190
215	190
250	225
240	220
240	225
250	230
250	225
210	195
Promedio: 233 g.	Promedio: 212 g.
Desv. est. $\pm$ 14.80	Desv. est. $\pm$ 17.53
Error est. $\pm$ 5.23	Error est. $\pm$ 6.19

En los animales normales la grasa epididimal representa 1.28 por ciento del peso corporal total; en los tratados con T<sub>3</sub> representa solamente 0.63 por ciento. Se origina disminución de 36 por ciento en el peso del tejido adiposo epididimal en las ratas tratadas con T<sub>3</sub>.

Si se comparan los efectos de la triyodotironina sobre el peso corporal total y sobre el peso del tejido adiposo del epidídimo, se ve que el descenso de este último es mucho más notable. Existe, por lo tanto, evidente movilización de los depósitos grasos en los estados hipermetabólicos producidos por las hormonas tiroideas; el aumento concomitante de los ácidos libres en el plasma, característico del hipertiroidismo, es una de las consecuencias de esta excesiva movilización.

## Discusión

La liberación de glucosa a la sangre y el mantenimiento de la homeostasia correspondiente, o sea la normoglicemia, es regulada fundamentalmente por el hígado. La normalidad funcional de la glucosa-6-fosfatasa existente en el tejido hepático contribuye a ello en forma importante. En otros tejidos del organismo, como son el renal, el esplénico, el pulmonar, el nervioso y el muscular estriado, existe la misma actividad glucosofosfatásica, lo que significa que todos ellos son capaces de liberar glucosa a la sangre, así sea en forma mucho más reducida si se les compara con el hígado. Por lo contrario, en aquellos tejidos u órganos que no liberan glucosa a la sangre, la actividad de la enzima es muy reducida e inexistente.

Tanto en el tejido hepático como en el adiposo, se llevan a cabo reacciones que conducen a la síntesis y la degradación de los ácidos grasos y el aprovecha-

Cuadro 4 Peso total (g.) de la grasa epididimal en ratas sometidas a la aplicación de 300 microgramos diarios de triyodotironina por vía intraperitoneal durante quince días consecutivos

Ratas normales	Tratadas con T <sub>3</sub>
2.992	1.124
3.172	1.962
3.200	1.240
3.800	1.245
3.700	1.225
3.850	1.300
3.750	1.450
3.400	1.230
Promedio: 3.48 g.	Promedio: 1.34 g.
Desv. est. $\pm$ 0.33	Desv. est. $\pm$ 0.25
Error est. $\pm$ 0.12	Error est. $\pm$ 0.09

miento metabólico de la glucosa. Por lo que a esto último se refiere, cabe recordar que la formación en el hígado de la glucosa-6-fosfato y su hidrólisis, con liberación en ésta de glucosa, se encuentran reguladas por el antagonismo o sinergia funcional existentes entre la glucoquinasa y la hexoquinasa, enzimas que catalizan la formación del éster fosfórico de la glucosa, y la glucosa-6-fosfatasa que actúa en sentido inverso. En el tejido adiposo se ha demostrado la existencia de actividades glucoquinásica y hexoquinásica que catalizan, como en el hígado, la fosforilación de la glucosa a partir del ATP como donador de fósforo, y cuyo comportamiento es similar, en diversos aspectos, al de las mismas enzimas de procedencia hepática.

Ha parecido de interés, por lo tanto, volver a investigar la existencia de actividad glucofosfatásica en el tejido adiposo, cuya presencia integraría al mismo sistema enzimático glucoquinasa-hexoquinasa por una parte y glucosa-6-fosfatasa por la otra, en forma semejante a como se encuentra en el hígado. En el tejido adiposo no pudo demostrarse actividad glucosa-6-fosfatásica, ya que es incapaz de hidrolizar a la glucosa-6-fosfato y de dejar en libertad fósforo en forma de ortofosfato.

En el tejido adiposo, en consecuencia, es evidente la formación de glucosa-6-fosfato, cuya principal vía metabólica es su oxidación e incorporación en ácidos grasos; efectivamente, el tejido adiposo está provisto de las enzimas necesarias para la lipogénesis como son la málica, sintetasa de ácidos grasos y carboxilasa de la coenzima A entre otras. No existe evidencia, por lo tanto, de que la glucosa captada por el tejido adiposo quede posteriormente en libertad y pase, así sea en pequeña proporción, a la sangre.

Las hormonas tiroideas estimulan la actividad de la glucosa-6-fosfatasa hepática, y la puromicina, un bloqueador de la biosíntesis de proteínas impide el efecto de esas hormonas,<sup>12</sup> por lo que se considera que actúan mediante la formación de nuevas moléculas enzimáticas, o sea por síntesis *de novo* de la enzima. De acuerdo con lo anterior, se estudió el efecto que la triyodotironina pudiera tener sobre la posible aparición de actividad glucosa-6-fosfatásica en el tejido adiposo y los resultados fueron negativos.

Es bien sabido que la administración prolongada o relativamente prolongada de hormonas tiroideas al animal de experimentación origina descenso del peso corporal como respuesta al estado hipermetabólico así provocado. Tal descenso ha sido correlacionado, en este trabajo, con la marcada disminución del peso de la grasa epididimal que aquí se ha estudiado y que se produce en forma simultánea en las ratas tratadas con triyodotironina. El peso corporal en los animales así tratados disminuyó en 20 por ciento, mientras que la baja de peso del tejido graso epididimal fue mucho mayor y llegó a 63 por ciento. Son evidentes, por lo tanto, las influencias de la triyodotironina sobre la formación e hidrólisis de la glucosa-6-fosfato, así como sobre la movilización de los depósitos grasos del organismo.

#### REFERENCIAS

1. Nordir, R. C.; Arion, W. J., y Glende, E. A.: *Liver microsomal glucose-6-phosphatase and pyrophosphate-glucose phosphotransferase. IV. Effects of adrenalectomy and cortisone administration on activities assayed in the absence and presence of deoxycholate.* J. Biol. Chem. 240:2479, 1965.
2. DiPietro, D. L., y Weinhouse, S.: *Hepatic glucokinase in fed, fasted and alloxan diabetic rat.* J. Biol. Chem. 235: 2542, 1960.
3. Spiro, R. G., y Hastings, A. B.: *Studies on carbohydrate metabolism in rat liver slices. XI. Effect of prolonged insulin administration to the alloxan diabetic animal.* J. Biol. Chem. 230:751, 1958.
4. Jakobson, S. V., y Dallner, R. G.: *Nature of the increase in liver microsomal glucose-6-phosphatase activity during early stages of alloxan induced diabetes.* Biochim. Biophys. Acta 165:380, 1968.
5. Langdon, R. G., y Weakley, D. R.: *The influence of hormonal factors and diet upon hepatic glucose-6-phosphatase activity.* J. Biol. Chem. 214:167, 1954.
6. Ashmore, J.; Baird, H. A.; Nesbett, F. B., y Renold, A. E.: *Studies on carbohydrate metabolism in rat liver slices. IV. Hormonal factors influencing glucose-6-phosphatase.* J. Biol. Chem. 218:77, 1956.
7. Weber, G.; Singhal, R., y Stamm, N. B.: *Actinomycin: Inhibition of cortisone-induced synthesis of hepatic gluconeogenic enzymes.* Science 142:390, 1963.
8. Harper, A. E., y Young, F. G.: *Hormonal factors affecting glucose-6-phosphatase activity. I. Effect of hypophysectomy and replacement therapy in the rat.* Biochem. J. 71:696, 1959.
9. Maley, G. F.: *Comparison of some enzyme systems in normal and thyrotoxic rat livers.* Amer. J. Physiol. 188: 35, 1957.
10. Freeland, R. A., y Harper, A. E.: *Metabolic adaptations in higher animals. IV. Effect of the ethionine: methionine ratio of the diet on glucose-6-phosphatase adaptation.* Endocrinology 77:19, 1965.

11. Battarbee, D. D.: *The effects of thyroid state on rat liver glucose-6-phosphatase activity and glycogen content.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 147:337, 1974.
12. Llamas, R.: *Efecto de la puromicina sobre la síntesis de glucosa-6-fosfatasa inducida en microsomas hepáticos del ratón por las hormonas tiroideas L 3,3',5' triyodotironina y L tiroxina. Cambios en la actividad de esa enzima originados por el propiltiouracilo y la somatotropina.* GAC. MÉD. MÉX. 112:153, 1976.
13. Kovtunyak, M. A.; Meshchysheh, I. F.; Tapol, P. I., y Zhyvertsky, V. A.: *Glycolysis process in liver of thyroidectomized rats.* UKR. Bioklim. ZH 46:178, 1974.
14. Roggeveen, A. E.; Geisler, R. W.; Peavy, D. E., y Hansen, R. J.: *Effects of diet on the activities of enzymes related to lipogenesis in rat liver and adipose tissue.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 147:467, 1974.
15. Moore, R. O.; Chandler, A. M., y Tettenhorst, N.: *Glucose-ATP transferases in adipose tissue of fasted and refed rats.* Biochim. Biophys. Res. Commun. 17:527, 1964.
16. Borrebaek, B.: *Adaptable hexokinase activity in epididymal adipose tissue studied in vivo and in vitro.* Biochim. Biophys. Acta 141:221, 1967.
17. Katzen, H. M.: *The effect of diabetes and insulin in vivo and in vitro of a low form of hexokinase from various rat tissues.* Biochem. Biophys. Res. Commun. 24:531, 1966.
18. Swanson, M. A.: *Methods in enzymology.* Colowick, S. P., y Kaplan, N. O. (Eds.) Nueva York, Academic Press, Inc. 1945, vol. II, p. 54.
19. Fiske, C., y Subbarow, Y.: *The colorimetric determination of phosphorus.* J. Biol. Chem. 66:375, 1925.
20. Gornall, A. G.; Bardawill, C. J., y David, M. M.: *Determination of serum proteins by means of the biuret reaction.* J. Biol. Chem. 177:751, 1949.

**XIX Jornadas Médicas  
Nacionales  
de la Academia Nacional  
de Medicina**

**Morelia, del 18 al 21 de enero de 1978**

## DE LA OBESIDAD

Penetrado de estas verdades fisiológicas, y convicto por experiencia de que los alimentos feculentos son los más á propósito para el *engorde* en la especie humana y en los animales granívoros y hervíboros, creo que impunemente se les puede privar de las materias harinosas y crasas sin perturbar por eso el orden instituído por Dios para el mantenimiento de la vida y de la armonía que estableció cuando el mundo y cuanto existe, incluso el hombre, salió de sus manos omnipotentes y providentes. Si la economía, privada de alimentos sacarinos, crasos y amiláceos, ha la facultad de hacer los que necesita, valiéndose de reacciones más o menos complexas; si por medio de estos recursos transformadores, se establecen los depósitos de reserva necesarios indispensables para el fiel y exacto desempeño de las funciones orgánicas, de cuyo conjunto armónico resulta la vida fisiológica; si valiéndose de esas privaciones, en una palabra, cesa el desorden reinante en la economía supersaturada de grasa, en lo relativo á la ovulación, fecundación, concepción y parto, y si así se recuperan la salud y el bienestar deseados por los interesados, por sus familias y por la sociedad, que de todo desorden se resiente, con entera impunidad puede echar mano de este medio el médico en favor de las mujeres que luchan con los inconvenientes del engorde, si éste y no otro fuese el punto de mira de los males por remediar. [Rodríguez, J. M.: *Algo observado en México acerca de la influencia que la obesidad ejerce en la menstruación, concepción, embarazo, parto y puerperio*. GAC. MÉD. MÉX. 26:289, 1891.]